

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl. 2:

B01 J 2/18

A 61 J 3/06

B694C

DE 27 25 924 A 1

11

21

22

23

Offenlegungsschrift 27 25 924

Aktenzeichen:

P 27 25 924.1-41

Anmeldetag:

8. 6. 77

Offenlegungstag:

21. 12. 78

29

Unionspriorität:

27 25 924

64

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung kugelförmiger Teilchen aus
niedrigschmelzenden Substanzen

71

Anmelder:

HOEG Hochttemperaturreaktor-Brennelement GmbH, 6450 Hanau

72

Erfinder:

Kadner, Martin, Dipl.-Chem., 6457 Maintal;
Huschka, Hans, Dipl.-Chem. Dr.;
Hackstein, Karl-Gerhard, Dipl.-Chem. Dr.;
Spener, Gerhard, Dipl.-Chem. Dr.; 6450 Hanau

55

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE-AS 11 57 202

-FR 12 86 788

-US 31 23 855

DE-OS 27 11 761

DE-OS 20 24 348

DE-OS 19 18 685

-AT 2 94 022

-CH 5 28 299

AT 3 35 411

-FR 22 59 840

-GB 14 54 884

-US 39 75 472

US 38 36 611

US 29 68 833

US 29 21 335

DD-Z: Chem. Techn., Bd. 21, (1969), S. 481-487

DE 27 25 924 A 1

2725924

HOBEG

Hochtemperaturreaktor-Brennelement GmbH
6450 Hanau 11

Verfahren zur Herstellung kugelförmiger Teilchen aus niedrigschmelzenden Substanzen.

PATENTANSPRÜCHE

- ① Verfahren zur Herstellung von kugelförmigen Teilchen mit einem Durchmesser zwischen 50 und 2500 μm in einem engen Kornspektrum aus niedrigschmelzenden organischen Substanzen mit einem Schmelzpunkt niedriger als 120°C , gegebenenfalls mit darin gelösten oder dispergierten Wirkstoffen, durch Ausfliessenlassen der durch Vibrationen hoher Frequenz in Schwingung versetzten geschmolzenen Substanzen aus einer Düse unter Aufteilung des Strahles in diskrete Tröpfchen definierter Grösse, die nach Ausbildung der Kugelform im freien Fall erstarren, dadurch gekennzeichnet, dass die Differenz zwischen der Düsenaustrittstemperatur des Strahls und der Temperatur des die Tropfen umgebenden Mediums sowie die Abkühlgeschwindigkeit der sich bildenden Tropfen so eingestellt wird, dass die Tropfen vor der beginnenden Erstarrung eine ideale Kugelgestalt erlangen, und die Erstarrung und Verfestigung der kugelförmigen Teilchen anschliessend mit hoher Geschwindigkeit erfolgt.

- 2 -

809851/0162

ORIGINAL INSPECTED

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperaturdifferenz zwischen Düsenaustrittstemperatur der Schmelze und umgebenden Medium zwischen 10°C und 100°C und die Abkühlgeschwindigkeit der sich bildenden Tropfen $0,5$ bis $5^{\circ}\text{C}/\text{cm}$ beträgt.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass der an der Düse austretende Strahl und die entstehenden Tropfen von einem Gasstrom umströmt werden, dessen Temperatur oberhalb der Raumtemperatur liegt.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Temperaturgradient der Tropfen- und Teilchen-Fallstrecke durch Heizung oder Kühlung der umgebenden Behälterwand gesteuert wird.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass ein Gasstrom senkrecht oder parallel zu dem gebildeten Tropfenstrom geführt wird.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass für das mit der Schmelze in Berührung stehende und die Tropfen umgebende Medium ein Inertgas verwendet wird.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass für die Herstellung von Teilchen von $1200\text{ }\mu\text{m}$ und grösserem Durchmesser Frequenzbereiche von $200 - 400\text{ Hz}$ und bei Teilchen von $500\text{ }\mu\text{m}$ und kleiner Durchmesser-Frequenzen von 1800 bis 2500 Hz eingestellt werden.

2725924

- 3 -

8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass bei Verwendung von Schmelzen mit darin dispergierten Wirkstoffen die Schmelze vor Eintritt in die Düse intensiv gerührt wird, wobei die maximale Korngrösse des dispergierten Wirkstoffes kleiner als ein Drittel des Düsendurchmessers sein muss.

- 4 -

809851/0152

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von kugelförmigen Teilchen mit einem Durchmesser zwischen 50 und 2500 μm , vorzugsweise 250 bis 2000 μm , aus niedrigschmelzenden organischen Substanzen mit einem Schmelzpunkt niedriger als 120°C, mit darin gelösten oder dispergierten Wirkstoffen durch Ausfliessenlassen dieser Substanzen im schmelzflüssigen Zustand aus vibrierenden Düsen und Erstarrenlassen im freien Fall. Diese kugeligen Teilchen finden vorzugsweise Anwendung zur Herstellung von Medikamenten mit verzögerter Abgabe des Wirkstoffes an den Organismus.

Von der pharmazeutischen Industrie werden kleine kugelförmige Teilchen, vielfach Pellets oder Pillen genannt, zur Einbringung medizinischer Wirkstoffe in den menschlichen oder tierischen Körper hergestellt. Diese Teilchen bestehen in ihrer Hauptmenge aus sogenannten Trägersubstanzen und enthalten die Wirkstoffe in gelöster oder suspendierter Form. Vielfach werden diese Teilchen mit dünnen Schichten definierter Dicke umhüllt und dann z.B. in Kapseln zusammengefasst. Während die Kapselwände und die Hüllschichten sich beim Einbringen in den Organismus auflösen, sind die Trägersubstanzen im allgemeinen schwer- oder unlöslich und setzen im Organismus in definierter Geschwindigkeit die Wirkstoffe frei. Diese Freisetzungsgeschwindigkeit ist abhängig von den Eigenschaften der Trägersubstanz und der Grösse und Oberfläche der Teilchen.

Um eine gleichmässige Abgabe dieser Wirkstoffe im Organismus zu erreichen, müssen diese Eigenschaften von Teilchen zu Teilchen möglichst gleichbleibend sein und die Grössenverteilung der Teilchen muss sich in sehr engen Grenzen halten und von Charge zu Charge konstant bleiben.

Zur Herstellung solcher Teilchen aus Trägersubstanz und Wirkstoff sind Granulationsverfahren bekannt, bei denen aus einem Pulver, eventuell unter Zugabe von Bindemitteln, in Dragiertrommeln, auf rotierenden oder schwingenden Scheiben die Teilchen aufgebaut werden. Nachteilig bei dieser Verfahrensweise ist die unterschiedliche und schwankende Granulationsfähigkeit der Pulver, die grosse Streuung der Eigenschaften, wie Dichte, Porosität und Oberflächenqualität, von Teilchen zu Teilchen, und die breite Streuung der Teilchengrösse des Granulats, die für den genannten Verwendungszweck zu hoch ist und nach Siebung eine unverwertbar kleine Ausbeute ergibt. Ausserdem garantiert eine trockene Mischung der Pulver von Trägersubstanz und Wirkstoff nicht eine gleichmässige Verteilung des Wirkstoffes im Träger.

Ein zweites Verfahren zur Teilchenherstellung ist die Sprühtrocknung, bei der eine Lösung oder Suspension über Düsen in einen beheizten Raum versprüht wird. Bei diesem Verfahren ist das Durchmesserpektrum der Teilchen jedoch noch breiter als bei der Granulation und die Eigenschaftsschwankungen sind ebenfalls grösser. Diese Nachteile bleiben auch erhalten, wenn man versucht, eine Schmelze oder Schmelzsuspension in einen gekühlten Raum zu versprühen.

Weiterhin ist bekannt, eine Schmelze aus einer Düse austropfen oder ausfliessen zu lassen, wobei im letzteren Fall unter definierten Bedingungen der Strahl zu Tropfen aufreisst. Dabei können aber nur kleine Durchsätze erzielt werden, so dass auch dieses Verfahren aus Wirtschaftlichkeitsgründen für eine industrielle Anwendung im allgemeinen ausscheidet.

Es war daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung kugelförmiger Teilchen mit einem Durchmesser zwischen

50 und 2500 μ m aus niedrigschmelzenden organischen Substanzen mit einem Schmelzpunkt unterhalb 150°C, mit darin gelösten oder dispergierten Wirkstoffen zu finden, das eine gleichmässige Teilchengrösse und gleichbleibende Eigenschaften der Teilchen gewährleistet, mit guter Verteilung des Wirkstoffes in der Trägersubstanz und grossen Durchsätzen.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, dass die unter Vibration hoher Frequenz in Schwingung versetzten geschmolzenen Substanzen durch eine Düse fliessen und der Strahl sich in diskrete Tröpfchen definierter Grösse aufteilt, die nach Ausbildung der Kugelform im freien Fall erstarren, wobei erfindungsgemäss die Differenz zwischen der Düsenaustrittstemperatur des Strahls und der Temperatur des die Tropfen umgebenden Mediums sowie die Abkühlgeschwindigkeit der sich bildenden Tropfen so eingestellt wird, dass die Tropfen vor der beginnenden Erstarrung eine ideale Kugelgestalt erlangen, und die Erstarrung und Verfestigung der kugelförmigen Teilchen anschliessend mit hoher Geschwindigkeit erfolgt.

Bewährt haben sich bei dem erfindungsgemässen Verfahren Temperaturdifferenzen von 10 bis 100°C zwischen der Düsenaustrittstemperatur der Schmelze und dem die Tropfen umgebenden Medium, wobei die Abkühlgeschwindigkeit zwischen 0,5 und 5°C/cm liegen sollte. Die Grösse der Erstarrungsgeschwindigkeit ist nicht kritisch, nur muss gewährleistet sein, dass die erstarrten Teilchen nach Durchfallen der Erstarrungsstrecke, die beispielsweise bis zu 10 m betragen kann, soweit verfestigt sind, dass beim Aufprall auf den Sammelbehälterboden keine Deformationen mehr auftreten können.

Zur Herstellung der Teilchen wird zunächst der feinkörnige, im allgemeinen feingemahlene Wirkstoff in der aufgeschmolzenen Trägersubstanz gelöst oder dispergiert. Als Wirkstoffe kommen die ver-

schiedenen, beispielsweise über den Magen-Darmtrakt dem Organismus zugeführten, pharmazeutischen Wirkstoffe in Anwendung. Als Trägersubstanzen dienen vor allem wachs- und fettartige Substanzen, die sich beispielsweise im Magen-Darmtrakt nicht oder nur sehr langsam auflösen, so dass die Teilchen im Organismus als Wirkstoff-Deposit wirksam sind. Verwendet werden im allgemeinen Trägerstoffe mit Schmelzpunkten bzw. Erweichungs- und Schmelzintervallen zwischen etwa 30 und 120°C, vorzugsweise unterhalb von 90°C, wie beispielsweise Fette, Fettalkohole, Paraffinwachse und andere wachsartige Substanzen, und zwar sowohl Naturstoffe als auch synthetische Stoffe.

Die Schmelze der Trägersubstanz mit dem darin aufgelösten oder suspendiertem Wirkstoff wird in einem thermostatisierten, mit einer Düse verbundenen Vorratsbehälter auf einer bestimmten Temperatur gehalten. Die Düsenaustrittstemperatur der Schmelze ist von entscheidender Bedeutung für die Durchführung des Prozesses. Die Düsenaustrittstemperatur muss je nach Höhe des Schmelzpunktes, Teilchengrösse und Anteil an suspendiertem Wirkstoff etwa 10 bis 70°C über dem Schmelzpunkt der Trägersubstanz liegen, damit die Viskosität der Schmelze mit dem darin enthaltenen suspendierten Wirkstoff beim Aufreissen des Strahls der Schmelze und im Moment der Ausbildung der kugelförmigen Tropfen genügend niedrig ist, um die zur Kugelbildung notwendigen Oberflächenkräfte wirksam werden zu lassen. Um eine möglichst ideale Kugelform zu erhalten, muss die Schmelze bei der Düsenaustrittstemperatur möglichst eine Viskosität von weniger als 60 cP, vorzugsweise von etwa 10 - 20 cP (entsprechend 0,1 - 0,2 g/cm sec) besitzen. Die Düsenaustrittstemperatur ist an sich nur dadurch nach oben begrenzt, dass verschiedene Wirkstoffe und Trägersubstanzen sich bei höheren Temperaturen zersetzen. Je nach Trägersubstanz, Teilchengrösse und Anteil an suspendiertem Wirkstoff liegt die Düsenaustrittstemperatur bei dem erfindungsgemässen Verfahren zwischen 40 und 150°C.

Um eine gleichmässige Strömung der Schmelze durch die Düsen und eine gleichmässige Tropfenbildung aus dem austretenden Strahl zu erhalten, sollte die Strömungsgeschwindigkeit möglichst konstant gehalten werden und bei Teilchengrössen von 50 bis 2500 μm im Bereich von 1 bis 100 cm/sec liegen. Dies wird dadurch erreicht, dass die Schmelze bei konstanter Temperatur unter konstantem Druck durch die Düse gepresst wird. Der Schmelzen-Vorratsbehälter wird daher vorteilhafterweise temperiert und mit einem festen Gasdruck beaufschlagt. Vorzugsweise werden Drücke zwischen 0,1 und 1 bar Überdruck angewendet.

Dem aus der Düse austretenden Strahl wird eine konstante harmonische Schwingung mit einer Frequenz von mindestens 50 Hz aufgeprägt, die den Strahl in die gleiche Zahl von Teilchen pro Sekunde aufreisst. Die Grösse der sich bildenden Teilchen hängt ab von der Frequenz und der gewählten Volumengeschwindigkeit der ausfliessenden Schmelze. Der Düsendurchmesser, aus dem sich der Strahldurchmesser ergibt, muss an die geforderte Teilchengrösse angepasst sein, um eine gute Tropfenbildung zu erreichen.

In dem Zeitintervall zwischen dem Austritt der Schmelze aus der Düse und der Ausbildung der Tropfen in exakter Kugelform erfolgt ein Wärmeaustausch an das umgebende Medium und damit eine Abkühlung. Die Fallstrecke in diesem Zeitintervall beträgt normalerweise zwischen 2 und 30 cm, wobei die Abkühlgeschwindigkeit vorteilhafterweise zwischen 0,5 und 5°C pro cm liegt.

Es hat sich als besonders vorteilhaft erwiesen, insbesondere bei Anwendung von Trägersubstanzen mit hohem Schmelzpunkt, den an der Düse austretenden Strahl und die entstehenden Tropfen mit einem Gasstrom, dessen Temperatur über der Raumtemperatur liegt, zu umströmen, um die Abkühlgeschwindigkeit zu verringern. Die Abkühlgeschwindigkeit sollte immer unter einem Wert von etwa

2725924

- 9 -

5 Grad/cm Fallstrecke liegen, um eine gute Kugelform zu erhalten. Das gasförmige Medium, das den aus der Düse austretenden Strahl umgibt, kann durch einen diesen Teil der Fallstrecke umgebenden Heizmantel erwärmt werden. Durch Konvektion tritt eine Gasströmung auf, die den Wärmeübergang verbessert. Von besonderem Vorteil ist die Anwendung eines vorgewärmten Gasstromes, der beispielsweise mit einer Ringdüse eingeführt wird.

Während bis zum Augenblick der Ausbildung der Kugelform die Schmelzsubstanz eine ausreichend niedrige Viskosität besitzen muss, muss der sich anschliessende Erstarrungsvorgang möglichst rasch eingeleitet und abgeschlossen werden, damit diese Kugelform bei der Erstarrung erhalten bleibt. Während des Erstarrungsvorgangs wird der Tropfen zunächst bis zur Erstarrungstemperatur abgekühlt, anschliessend wird die Schmelzwärme abgeführt, bis der Tropfen vollständig erstarrt ist. Der erstarrte, kugelförmige Tropfen wird dann am Ende der Fallstrecke aufgefangen, wenn er eine ausreichende Festigkeit besitzt, damit eine Deformation beim Aufprall ausgeschlossen ist. Hierfür ist es bei vielen Trägersubstanzen erforderlich, die Teilchen im unteren Teil der Fallstrecke um 10 bis 30°C unter die Erstarrungstemperatur abzukühlen, wobei die Erstarrungstemperatur bei vielen Fetten und Wachsen etwa 10 bis 20°C unter der Schmelztemperatur liegt.

Für die erfindungsgemässe Durchführung des Erstarrungsvorgangs sind Fallstrecken von mindestens etwa 1 m erforderlich. Bei Teilchen mit grossem Durchmesser ist eine besonders grosse Wärmemenge abzuführen, wozu eine entsprechend lange Fallstrecke erforderlich ist. Es hat sich als besonders vorteilhaft erwiesen, den Temperaturgradient im unteren Teil der Fallstrecke durch Kühlung der umgebenden Behälterwand zu steuern und dadurch die Fall-

- 10 -

809851/0152

strecke zu verkürzen. Vorteilhaft ist eine Kühlung der Behälterwand entlang der Fallstrecke auf + 10 bis -20°C. Weiterhin ist es von besonderem Vorteil, den Auffangbehälter am unteren Ende der Fallstrecke auf etwa -30°C zu kühlen, um bei Teilchen mit niedrigem Schmelzpunkt ein Zusammenbacken oder Verkleben zu vermeiden.

Es wurde weiterhin gefunden, dass durch einen Gasstrom, der parallel von oben oder senkrecht zu dem gebildeten Tropfenstrom einwirkt, ein Berühren und damit Zusammenfließen bzw. -kleben der noch flüssigen bzw. weichen Teilchen verhindert wird, da durch diesen Gasstrom der Abstand zwischen den Tropfen vergrößert wird. Durch diese Beaufschlagung mit einem Gasstrom von oben erhält man ausserdem den Vorteil, dass die Relativgeschwindigkeit zwischen den Tropfen und der umgebenden Luft verringert und damit die Luftreibung verkleinert wird, so dass die Ausbildung runder Teilchen beim Abkühlvorgang leichter vor sich geht. Es hat sich gezeigt, dass beispielsweise bei Verwendung einer Ringspaltdüse von 10 mm Durchmesser und 0,1 mm Spaltweite mit einer Gasströmung von 3 l/min durch den parallel geführten Gasstrahl eine geeignete Abstandsvergrößerung erzielt wird, so dass eine enge Korngrößenverteilung der entstehenden Teilchen erreicht wird. In ähnlicher Weise wird durch einen seitlich auf die Tropfenkette einwirkenden Gasstrom von beispielsweise etwa 2 l/min bei einer Düse mit 1,5 mm Bohrung im Abstand von 15 cm ebenfalls eine geeignete Abstandsvergrößerung der Tropfen erreicht. Vorzugsweise wird der parallel oder senkrecht im unteren Teil der Fallstrecke einwirkende Gasstrom durch ein gekühltes Gas gebildet. Dadurch wird zusätzlich der Erstarrungsprozess beschleunigt.

Von besonderem Vorteil, insbesondere bei Verwendung von Träger-substanzen mit hohem Schmelzpunkt, ist es, wenn für das mit der Schmelze in Berührung stehende Medium und für das den Strahl und die Tropfen umgebende Medium sowie für die gegebenenfalls in der Fallstrecke angewendeten Gasströme Inertgase, vorzugsweise Stickstoff oder Argon, verwendet werden.

Zur Vergrößerung des Durchsatzes können mehrere Düsen parallel geschaltet werden. Vorzugsweise wird dabei zur Erzielung einer besonders gleichmässigen Kugelform und Teilchengrösse jede Düse einzeln von einem Vorratsbehälter gespeist.

Mit dem erfindungsgemässen Verfahren lässt sich eine Vergrößerung des Durchsatzes durch Anwendung hoher Frequenzen und entsprechend hoher Volumengeschwindigkeiten erreichen. Vorzugsweise werden für grosse Durchsätze bei Teilchen von 1200 μm und grösserem Durchmesser Frequenzbereiche von 200 bis 400 Hz und bei Teilchen von 500 μm und kleineren Durchmessern Frequenzen von 1800 bis 2500 Hz eingestellt. Beispielsweise kann mit einer Frequenz von 400 Hz bei einem Teilchendurchmesser von 1200 μm ein Durchsatz von mehr als 1 kg/h erzielt werden, mit einer Frequenz von 2100 Hz bei einem Teilchendurchmesser von 300 μm ein Durchsatz von etwa 100 g/h.

Es ist für bestimmte Anwendungen vorteilhaft, wenn der Wirkstoff in der Trägersubstanz sehr homogen verteilt ist. Hierfür ist es von Vorteil, wenn eine Trägersubstanz verwendet wird, in der der Wirkstoff löslich ist. Der Wirkstoff wird in diesem Fall in der Schmelze aufgelöst.

Falls eine Löslichkeit nicht vorhanden ist, muss der Wirkstoff sehr fein verteilt in der Schmelze suspendiert werden.

- 12 -

Erfindungsgemäss wird eine gleichmässige Verteilung dadurch erreicht, dass zunächst der feingemahlene Wirkstoff in der Schmelze, gegebenenfalls bei etwas erhöhter Temperatur, mit einem Intensivrührer gleichmässig verteilt wird und die so erzeugte Schmelzsuspension in dem beheizten Vorratsbehälter über der Düse weiterhin gerührt wird, um ein Absetzen der Suspension und dadurch ein Verstopfen der Düse zu verhindern.

Von besonderem Vorteil ist es, wenn der maximale Korndurchmesser des suspendierten Wirkstoffes kleiner als ein Drittel des Düsendurchmessers ist, z.B. wenn bei einem Düsendurchmesser von 190 μm der Korndurchmesser des Wirkstoffs kleiner als etwa 60 μm ist.

Es ist auch möglich, Teilchen von etwa 50 μm Grösse herzustellen, wenn die Frequenz mehr als 10 000 Hz beträgt.

Anhand der folgenden Beispiele wird das erfindungsgemässe Verfahren näher erläutert:

Beispiel 1

Ein Cetostearylalkohol, ein wachsartiges Gemisch aus höheren Alkoholen mit einem Schmelzpunkt von 50 - 55°C, wurde in einem beheizten, doppelwandigen Druckbehälter geschmolzen und auf 80°C temperiert. Mittels Pressluft wurde diese Schmelze bei 0,2 bar Überdruck durch einen am Behälterboden befestigten, wärmebeständigen Kunststoffschlauch von 1 mm lichter Weite zu einer beheizten, auf 80°C temperierten Düse am Schlauchende gefördert, aus der sie als Flüssigkeitsstrahl mit einer Viskosität von 5 cP vertikal herausfloss. Zwischen Druckbehälter und Düse, die in

- 13 -

diesem Beispiel einen Durchmesser von 190 μm hatte, wurde der Schlauch durch ein elektromagnetisches Vibratorsystem in 2100 Schwingungen pro Sekunde versetzt, die sich auf den Flüssigkeitsstrom im Schlauch übertrugen. Durch diese Erregung wurde der ausfliessende Strahl unter dem Einfluss der Oberflächenspannung in 2100 Tropfen je Sekunde von gleicher Grösse zerteilt. Die flüssigen diskreten Tropfen fielen zuerst durch eine 10 cm lange Luftstrecke und anschliessend durch eine mit Pressluft beaufschlagte Luftstrahldüse, die als Ringspaltdüse in Form eines Hohlzylinders ausgebildet war, in der die Tropfen durch den Gasstrom in vertikaler Richtung beschleunigt wurden.

Während des Fallens erstarrten die Tropfen bei Raumtemperatur in einer 2 m langen Luftstrecke und wurden als feste kugelförmige Teilchen in einem Behälter gesammelt.

Der Durchfluss der Schmelze durch die Düse betrug 2,02 g/min, entsprechend 2,49 ml/min. Daraus errechnet sich ein Kugeldurchmesser von 336 μm .

Eine Probe von 1993 Teilchen aus einer Menge von 165 g wurde vermessen, und aus den Messwerten wurden der mittlere Durchmesser und die Standardabweichung berechnet.

Teilchengrössenbereich (μm)	Mittlerer Durchmesser (μm)	Standardabweichung (μm) (%)
180 - 540	336	35,8 10.7

Im Teilchengrößenbereich von 291 bis 380 μm ergab sich aus der Messung eine Ausbeute von 90 %.

Beispiel 2

Als Trägersubstanz für Phenylpropanolaminhydrochlorid als pharmazeutischen Wirkstoff wurde ein wachsartiges Gemisch aus höheren Alkoholen mit einem Schmelzpunkt von 50 - 55°C verwendet. Mit Hilfe einer Kolloidmühle wurden 10 Gew.% des feingemahlenden, in der Trägersubstanz unlöslichen Wirkstoffpulvers bei 70°C in der Schmelze 10 min lang suspendiert. Diese homogene Schmelzsuspension wurde auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise zu kugelförmigen Teilchen verarbeitet. Die Schmelzsuspension wurde in den Druckbehälter umgefüllt und mittels Schneckenrührer mit 250 Umdrehungen/min während des ganzen Versuches bei 60°C gerührt, wodurch das Sedimentieren des dispergierten Feststoffes verhindert wurde. Die Viskosität bei 80°C betrug 19 cP. Der Durchfluss durch eine Düse vom Durchmesser 600 μm wurde bei der Frequenz von 400 Hz auf 12,6 g/min einreguliert, entsprechend 12,7 ml/min.

Teilchengrößenbereich (μm)	Mittlerer Durchmesser (μm)	Standardabweichung (μm) (%)
598 - 1503	1010	37,6 3,7

Im Teilchenbereich von 900 - 1100 μm betrug laut Messung die Ausbeute 98 %. Ein Teilchen wiegt 0,53 mg und enthält 53 μg

Wirkstoff. Die Teilchen hatten gute Kugelform und glatte Oberflächen.

Beispiel 3

In einem wachsartigen Gemisch höherer Alkohole mit einem Schmelzpunkt von 50 - 55°C als Trägersubstanz wurden bei 80°C 10 Gew.% feingemahlenes und auf kleiner als 63 μm abgesiebttes Phenylpropanolaminhydrochlorid als Wirkstoffpulver suspendiert. Diese Schmelzsuspension wurde, wie im Beispiel 1 beschrieben, bei 80°C zu sphärischen Teilchen verarbeitet, wobei die Viskosität bei etwa 10 cP lag. Der Durchfluss durch eine Düse vom Durchmesser 250 μm betrug bei einer Frequenz von 800 Hz 4 ml/min, wobei jede Minute 48000 Teilchen vom Durchmesser 540 μm erzeugt wurden. Von 51 g hergestellten kugelförmigen Teilchen wurden 2584 Stück ausgemessen mit dem Ergebnis, dass im Bereich 501 bis 600 μm 89,8 % aller Teilchen mit einem mittleren Durchmesser von 528 μm bei einer Standardabweichung von 2,4 % lagen. Die Siebanalyse ergab für die Siebfraktion 500 bis 595 μm eine Ausbeute von 82,5 Gew.%. Die Teilchen waren sphärisch und hatten eine glatte Oberfläche. Die Messung der Teilchendichte ergab 0,95 g/cm³, woraus sich für die Kügelchen mit 528 μm Durchmesser ein Gewicht von 73 μg errechnet, entsprechend rund 7 μg Wirkstoff je Teilchen.

Beispiel 4

In einem Hartfett mit dem Schmelzpunkt 30°C als Trägersubstanz wurden bei 60°C 10 Gew.% feingemahlenes und kleiner als 63 μm abgesiebttes Phenylpropanolaminhydrochlorid als Wirkstoffpulver dispergiert. Wie in Beispiel 1 beschrieben, wurde diese Schmelzsuspension unter Rühren mit einem Schneckenrührer bei 70°C zu

sphärischen Teilchen verarbeitet. Die relativ hohe Temperatur von 70°C wurde gewählt, um die Viskosität auf den für die Tropfenbildung günstigen Bereich unterhalb 50 cP abzusenken und einzustellen, weil der Zusatz von 10 Gew.% Feststoff die Viskosität der Schmelze beispielsweise bei 60°C von 18 auf 54 cP verhältnismässig stark erhöhte.

Der Durchfluss durch eine 250- μm -Düse betrug 4,9 ml/min und bei 800 Hz Frequenz wurden 48000 Tropfen pro Minute erzeugt, die durch eine Luftstrahldüse in Fallrichtung beschleunigt wurden. Die Tropfen erstarrten in einem auf -15°C gekühlten Rohr von 4 m Länge, in dem ein schwacher Luftgegenstrom herrschte, und wurden in einer Tiefkühltruhe gesammelt. Bei Temperaturen unterhalb $+10^{\circ}\text{C}$ waren die Kügelchen rieselfähig und klebten nicht zusammen, ihre Oberfläche war glatt und glänzend.

Von 129 g hergestellten Teilchen wurde eine Probe von 3751 Stück vermessen, von denen 91,7 % in dem Korngrössenbereich 500 - 630 μm lagen, der mittlere Durchmesser betrug 577 μm und die Standardabweichung 3,1 %. Bei einem Teilchengewicht von 0,102 mg ergibt sich der Wirkstoffgehalt zu 10 μg .

Beispiel 5

Ein Wachs mit dem Schmelzpunkt $76 - 92^{\circ}\text{C}$ (Paraffinwachs) wurde, wie in Beispiel 1 beschrieben, bei 145°C durch eine beheizte Düse vom Durchmesser 250 μm gedrückt. Unter der Einwirkung eines elektromagnetischen Schwingsystems bildete der ausfliessende Strahl bei 800 Hz Frequenz 48000 diskrete Tropfen pro Minute. Der Strahl unterhalb der Düse war von einem zylindrischen Heizmantel von 4 cm Durchmesser und 15 cm Länge umgeben, der auf 145°C erhitzt wurde. Die Tropfen wurden anschliessend in einer Luftstrahldüse, die sich 18 cm unterhalb der Düsenöffnung befand, in Fallrichtung beschleunigt.

2725924

- 17 -

und nach einer Fallstrecke von 3 m Länge bei Raumtemperatur in einem Behälter als feste Kügelchen gesammelt. Die ringförmige Luftstrahldüse mit einem Ringdurchmesser von 10 mm und einer Spaltweite von 0,1 mm erzeugte einen Luftstrahl von 3 l/min in vertikaler Richtung, wodurch eine gleichmässige Beschleunigung der Teilchen erreicht wurde. Darauf ist es zurückzuführen, dass nur 1,4 % Überkorn durch Zusammenschmelzen von Tropfen während des Fallens entstanden. Von 67 g wurden 4093 Teilchen vermessen.

Der mittlere Durchmesser aller gemessenen Teilchen betrug 525 μm , die Standardabweichung 18,3 μm . Bei einer Dichte von 1,01 g/cm^3 ergibt sich eine Teilchenmasse von 0,769 mg, der Durchsatz betrug 220 g Wachskügelchen pro Stunde mit einer Ausbeute von 98,6 % im Korngrössenbereich 480 - 570 μm .

Frankfurt/Main, 23.5.1977

Dr.Br.-B1

809851/0152

Method for the production of spherical particles from
low-melting substances

5 The invention relates to a method for the
production of spherical particles having a diameter of
between 50 and 2500 μm , preferably from 250 to 2000 μm ,
from low-melting organic substances having a melting
point lower than 120°C, with active agents dissolved or
dispersed therein, by causing these substances in the
10 molten state to flow out from vibrating nozzles and
allowing them to solidify in free fall. These spherical
particles are preferably used for the production of
pharmaceutical preparations with delayed delivery of
the active agent to the body.

15 The pharmaceutical industry produces small
spherical particles, often referred to as pellets or
pills, for the introduction of medicinal active agents
into the human or animal body. These particles consist
for the most part of so-called carrier substances and
20 contain the active agents in dissolved or suspended
form. These particles are often encapsulated with thin
layers of defined thickness and then put together e.g.
in capsules. Although the capsule walls and the
encapsulation layers dissolve when introduced into the
25 body, the carrier substances generally have low
solubility or are insoluble and release the active
agents at a defined rate in the body. This release rate
depends on the properties of the carrier substance and
the size and surface area of the particles.

30 In order to achieve uniform delivery of these
active agents in the body, these properties need to be
as consistent as possible from one particle to another,
and the size distribution of the particles must be kept
within very narrow limits and remain constant from one
35 batch to another.

For the production of such particles comprising
carrier substance and active agent, granulation methods
are known in which the particles are built up from a

powder, optionally with the addition of binders, on rotating or oscillating disks in coating mixers. The disadvantages of this procedure are the different and varying granulation capability of the powders, the
5 large spread of the properties, such as density, pore volume and surface quality, from one particle to another, and the wide spread of the particle sizes of the granulated material, which is too high for said application and leads to unviably low yields after
10 screening. Further, dry mixing of the carrier substance and active agent powders does not guarantee uniform distribution of the active agent in the carrier.

A second method for particle production is spray drying, in which a solution or suspension is
15 sprayed through nozzles into a heated space. In this method, however, the diameter spectrum of the particles is even wider than in the case of granulation, and the property variations are likewise greater. These disadvantages remain even if attempts are made to spray
20 a melt or melt suspension into a cooled space.

It is also known to cause a melt to drop or flow out of a nozzle, in the latter case with the jet breaking up into drops under defined conditions. In this way, however, it is only possible to achieve low
25 throughputs so that this method is also generally rejected for industrial use on economic grounds.

It was therefore an object of the present invention to find a method for the production of spherical particles having a diameter of between 50 and
30 2500 μm from low-melting organic substances having a melting point lower than 150°C , with active agents dissolved or dispersed therein, which guarantees a uniform particle size and consistent properties of the particles, with good distribution of the active agent
35 in the carrier substance and high throughputs.

This object is achieved in that the molten substances, which are made to oscillate by high-frequency vibrations, flow out from a nozzle and the

jet is divided into discrete droplets of defined size, which solidify in free fall after the spherical shape has been formed, wherein according to the invention the difference between the nozzle outlet temperature of the jet and the temperature of the medium surrounding the drops and the cooling rate of the drops that are formed is set in such a way that the drops attain an ideal spherical configuration before the incipient solidification, and the solidification and consolidation of the spherical particles subsequently take place at a fast rate.

Temperature differences of from 10 to 100°C between the nozzle outlet temperature of the melt and the medium surrounding the drops have proved expedient in the method according to the invention, and the cooling rate should lie between 0.5 and 5°C/cm. The value of the solidification rate is not critical, and it is only necessary to guarantee that the solidified particles, after they have fallen through the solidification path that may, for example, be up to 10 m, are consolidated to the extent that deformation can no longer take place when striking the bottom of the collection container.

In order to produce the particles, the fine-grained, in general finely ground active agent is firstly dissolved or dispersed in the molten carrier substance. Suitable active agents include the various pharmaceutical active agents which are supplied to the body through the gastrointestinal tract, for example. The carrier substances used are primarily wax-like and fatty substances that, for example, do not dissolve or dissolve only very slowly in the gastrointestinal tract, so that the particles constitute an active-agent depot in the body. Carrier substances having melting points or softening and melting intervals of between about 30 and 120°C, preferably below 90°C, are generally used, for example fats, fatty alcohols,

paraffin waxes and other wax-like substances and moreover both natural matter and synthetic matter.

5 The melt comprising the carrier substance with
the active agent dissolved or suspended therein is kept
at a particular temperature in a thermostatted storage
container that is connected to a nozzle. The nozzle
outlet temperature of the melt is of essential
10 importance for the implementation of the process.
Depending on the value of the melting point, the
particle size and the proportion of suspended active
agent, the nozzle outlet temperature must be about 10
to 70°C above the melting point of the carrier
substance, so that the viscosity of the melt with the
15 suspended active agent contained therein is low enough,
when the jet of the melt breaks up and at the time when
the spherical drops are formed, to permit the surface
forces needed for the sphere formation to become
effective. In order to obtain a maximally ideal sphere
20 shape, the melt must if possible possess a viscosity of
less than 60 cP at the nozzle outlet temperature,
preferably about 10 - 20 cP (corresponding to 0.1 -
0.2 g/cm.s). The upper limit for the nozzle outlet
temperature is per se dictated only by the fact that
25 different active agents and carrier substances break
down at higher temperatures. Depending on the carrier
substance, the particle size and the proportion of
suspended active agent, the nozzle outlet temperature
in the method according to the invention is between 40
30 and 150°C.

In order to obtain uniform flow of the melt
through the nozzles and uniform drop formation from the
emerging jet, the flow velocity should be kept as
constant as possible and, for particle sizes of from 50
35 to 2500 μm , it should lie in the range of from 1 to
100 cm/s. This is achieved in that the melt is pressed
through the nozzle at constant temperature under a
constant pressure. Advantageously, the temperature of

the melt storage container is therefore regulated and a constant gas pressure is applied to it. Pressures of between 0.1 and 1 bar overpressure are preferably used.

5 A constant harmonic oscillation having a frequency of at least 50 Hz, which breaks up the jet into the same number of particles per second, is imparted to the jet emerging from the nozzle. The size of the particles that are formed depends on the frequency and the selected flow rate of the outflowing
10 melt. The nozzle diameter, which dictates the jet diameter, must be matched to the required particle size in order to achieve good drop formation.

In the time interval between the emergence of the jet from the nozzle and the formation of the drops
15 in an exact sphere shape, heat exchange with the surrounding medium and therefore cooling take place. The fall path in this time interval is normally between 2 and 30 cm, the cooling rate advantageously being between 0.5 and 5°C per cm.

20 It has been found to be especially advantageous, in particular when carrier substances having a high melting point are used, if a gas stream whose temperature is above room temperature is made to flow around the jet emerging from the nozzle and the
25 resulting drops, in order to reduce the cooling rate. The cooling rate should always lie below a value of about five degrees/cm in order to obtain a good sphere shape. The gaseous medium that surrounds the jet emerging from the nozzle may be heated by a heating
30 jacket that encloses this part of the fall path. As a result of convection, a gas flow is produced which improves the heat transfer. It is particularly advantageous to use a preheated gas stream that is injected, for example, using an annular nozzle.

35 While, until the time when the sphere shape has formed, the melt substance must have a sufficiently low viscosity, the subsequent solidification process must be started and completed as quickly as possible so that

this sphere shape is preserved when solidifying. During the solidification process, the drop is firstly cooled to the solidification temperature, then the heat of fusion is extracted until the drop is fully solidified.

5 The solidified spherical drop is then collected at the end of the fall path, when it possesses sufficient solidity, so that deformation upon impact is prevented. To that end, many carrier substances require the particles to be cooled in the lower part of the fall
10 path by 10 to 30°C below the solidification temperature, the solidification temperature for many fats and waxes being about 10 to 20°C below the melting temperature.

To carry out the solidification process in
15 accordance with the invention, fall paths of at least about 1 m are necessary. In the case of particles having a large diameter, a particularly large quantity of heat needs to be extracted, for which a correspondingly long fall path is necessary. It has
20 proved to be particularly advantageous if the temperature gradient in the lower part of the fall path is controlled by cooling the surrounding container wall, and the fall path is thereby shortened. Cooling of the container wall along the fall path to from +10
25 to -20°C is advantageous. Further, it is particularly advantageous if the collection container at the lower end of the fall path is cooled to about -30°C, in order to prevent particles having a low melting point from becoming baked or stuck together.

30 It has also been found that a gas stream, which acts on the drop stream that is formed in a parallel direction from above or in a perpendicular direction, prevents contact and hence coalescence or bonding between the still liquid or soft particles, since this
35 gas stream increases the spacing between the drops. This exposure to a gas stream from above further provides the advantage that the relative velocity between the drops and the surrounding air is decreased,

and the air friction is hence reduced, so that the formation of round particles during the cooling process takes place more readily. It has been shown that, for example, when using an annular slit nozzle having a diameter of 10 mm and a slit width of 0.1 mm with a gas flow of 3 l/min, a suitable spacing increase is achieved by the gas stream that is guided in parallel, so that a narrow particle size distribution of the resulting particles is attained. Similarly, a gas stream acting laterally on the drop chain, for example a gas stream of about 2 l/min with a nozzle having a 1.5 mm bore at a distance of 15 cm, also achieves a suitable increase in the spacing of the drops. Preferably, the gas stream acting parallel or perpendicular in the lower part of the fall path is formed by a cooled gas. This will further accelerate the solidification process.

It is particularly advantageous, especially when carrier substances having a high melting point are used, if inert gases, preferably nitrogen or argon, are used for the medium that is in contact with the melt and for the medium that surrounds the jet and the drops, as well as for the gas streams optionally employed in the fall path.

In order to increase the throughput, a plurality of nozzles may be connected in parallel. In this case, in order to achieve a particularly uniform sphere shape and particle size, each nozzle is preferably supplied individually from a storage container.

Using the method according to the invention, it is possible to increase the throughput by using high frequencies and correspondingly high flow rates. Preferably, for large throughputs, frequency ranges of 200 - 400 Hz are set in the case of particles with 1200 μ m and larger diameter, and frequencies of from 1800 to 2500 Hz are set in the case of particles with 500 μ m and smaller diameters. For example, in the case

of a 1200 μm particle diameter, a throughput of more than 1 kg/h can be achieved with a frequency of 400 Hz, and in the case of a 300 μm particle diameter, a throughput of about 100 g/h can be achieved with a frequency of 2100 Hz.

For particular applications, it is advantageous if the active agent is distributed very homogeneously in the carrier substance. To that end, it is advantageous to use a carrier substance in which the active agent is soluble. In this case, the active agent will be dissolved in the melt.

If solubility is not available, the active agent must be suspended in the melt in a very finely divided way.

According to the invention, uniform distribution is achieved in that the finely ground active agent is firstly distributed uniformly in the melt, optionally at somewhat elevated temperature, using an intensive stirrer, and the melt suspension produced in this way is stirred further in the heated storage container over the nozzle, in order to avoid settling of the suspension and hence clogging of the nozzle.

It is particularly advantageous if the maximum particle diameter of the suspended active agent is less than one third of the nozzle diameter, e.g. if the particle diameter of the active agent is less than about 60 μm in the case of a 190 μm nozzle diameter.

It is also possible to produce particles of about 50 μm in size if the frequency is more than 10,000 Hz.

The method according to the invention will be explained in more detail with the aid of the following examples:

Example 1

A cetostearyl alcohol, a wax-like mixture of higher alcohols having a melting point of 50 - 55°C,

was melted in a heated double-walled pressure vessel and its temperature was regulated to 80°C. This melt was delivered using compressed air at a 0.2 bar overpressure through a heat-resistant plastic pipe having an internal width of 1 mm, which was fastened to the bottom of the container, to a heated nozzle at the end of the pipe, whose temperature was regulated to 80°C, out of which it flowed vertically as a liquid jet having a viscosity of 5 cP. Between the pressure vessel and the nozzle, which had a diameter of 190 µm in this example, the pipe was made to oscillate by an electromagnetic vibrator system at 2100 cycles per second, which were transmitted to the liquid jet in the pipe. By this excitation, the outflowing jet was broken up under the effect of surface tension into 2100 drops of equal size per second. The liquid discrete drops firstly fell through a 10 cm long air path and then through an air-stream nozzle to which compressed air was applied, the nozzle having been designed as an annular slit nozzle in the form of a hollow cylinder, in which the drops were accelerated in the vertical direction by the gas stream.

While falling, the drops solidified at room temperature in a 2 m long air path and were collected as solid spherical particles in a container.

The throughput of the melt through the nozzle was 2.02 g/min, corresponding to 2.49 ml/min. This converts to a sphere diameter of 336 µm.

A sample of 1993 particles from a quantity of 165 g was analyzed, and the mean diameter and the standard deviation were calculated from the measurements.

Particle size range (µm)	Mean diameter (µm)	Standard deviation (µm)	(%)
180 - 540	336	35.8	10.7

In the particle size range from 291 to 380 μm , a yield of 90% was found from the measurement.

Example 2

5 A wax-like mixture of higher alcohols having a melting point of 50 - 55°C was used as a carrier substance for phenylpropanolamine hydrochloride as the pharmaceutical active agent. 10% by weight of the finely ground active agent powder, which was insoluble
10 in the carrier substance, was suspended at 70°C in the melt over 10 min with the aid of a colloid mill. This homogeneous melt suspension was processed in the manner described in Example 1 to form spherical particles. The pressure vessel was filled with the melt suspension,
15 and the latter was stirred at 60°C by means of a screw mixer at 250 revolutions/min throughout the experiment, which prevented sedimentation of the dispersed solid. The viscosity at 80°C was 19 cP. The throughput through a 600 μm diameter nozzle was adjusted to 12.6 g/min,
20 corresponding to 12.7 ml/min, at the frequency 400 Hz.

Particle size range (μm)	Mean diameter (μm)	Standard deviation (μm)	(%)
598 - 1503	1010	37.6	3.7

In the particle range of 900 - 1100 μm , the yield was measured at 98%. A particle weighs 0.53 mg
25 and contains 53 μg of active agent. The particles had a good sphere shape and smooth surfaces.

Example 3

10% by weight of finely ground phenylpropanolamine hydrochloride, which was screened to less
30 than 63 μm , were suspended at 80°C as an active agent powder in a wax-like mixture of higher alcohols having a melting point of 50 - 55°C as the carrier substance. This melt suspension was, as described in Example 1,

processed at 80°C to form spheric particles, the viscosity lying at about 10 cP. The throughput through a nozzle of 250 µm diameter was 4 ml/min at a frequency of 800 Hz, 48,000 particles of diameter 540 µm being
5 created per minute. From 51 g of spherical particles that were produced, 2584 items were evaluated and the result was that 89.8% of all the particles lay in the range of from 501 to 600 µm, and these had a mean diameter of 528 µm with a standard deviation of 2.4%.
10 Screening analysis gave a yield of 62.5% by weight for the screened fraction from 500 to 595 µm. The particles were spheric and had a smooth surface. Measurement of the particle density gave 0.95 g/cm³, which converts to a weight of 73 µg for microspheres with 528 µm
15 diameter, corresponding to approximately 7 µg of active agent per particle.

Example 4

10% by weight of finely ground phenyl-
20 propanolamine hydrochloride, which was screened to less than 63 µm, were dispersed at 60 °C as an active agent powder in a hard fat whose melting point was 30°C as the carrier substance. As described in Example 1, this melt suspension was processed while stirring with a
25 screw mixer at 70°C to form spheric particles. The relatively high temperature of 70°C was selected in order to lower and adjust the viscosity to the range below 50 cP that is favorable for drop formation, because the addition of 10% by weight of solid
30 increased the viscosity of the melt fairly significantly, for example from 18 to 54 cP at 60°C.

The throughput through a 250 µm nozzle was 4.9 ml/min and 48,000 drops per minute were created at a frequency of 800 Hz, which were accelerated in the
35 fall direction through an air-stream nozzle. The drops solidified in a 4 m long tube, which was cooled to -50°C and in which a weak air counterflow was set up, and were collected in a freezer compartment. At

temperatures below +10°C, the microspheres were capable of flowing and did not stick together; their surface was smooth and shiny.

5 From 129 g of spherical particles that were produced, a sample of 3751 items was analyzed, 91.7% of which lay in the particle size range 500 - 630 μm , the mean diameter being 577 μm and the standard deviation being 3.1%. A particle weight of 0.102 mg gives the active agent content as 10 μg .

10

Example 5

A wax whose melting point was 76 - 82°C (paraffin wax) was, as described in Example 1, pressed at 145°C through a heated nozzle of diameter 250 μm .
15 Under the action of an electromagnetic oscillation system, the outflowing jet formed 48,000 discrete drops per minute at a frequency of 800 Hz. The jet below the nozzle was enclosed by a cylindrical heating jacket of diameter 4 cm and length 15 cm, which was heated to
20 145°C. The drops were then accelerated in the fall direction in an air-stream nozzle, which was located 18 cm below the nozzle aperture, and were collected as solid microspheres in a container at room temperature after a fall path of length 3 m. The annular air-stream
25 nozzle, with a ring diameter of 10 mm and a slit width of 0.1 mm, created an air stream of 3 l/min in the vertical direction, and uniform acceleration of the particles was achieved by means of this. By virtue of this, only a 1.4% oversize resulted from the drops
30 fusing together while falling. From 67 g, 4093 particles were analyzed.

The mean diameter of all the particles measured was 525 μm , and the standard deviation 18.3 μm . A density of 1.01 g/cm³ gives a particle mass of 0.769 mg,
35 and the throughput was 220 g of wax microspheres per hour with a yield of 98.6% in the particle size range 480 - 570 μm .

Patent Claims:

1. A method for the production of spherical particles having a diameter of between 50 and 2500 μm in a narrow particle spectrum from low-melting organic substances having a melting point lower than 120°C , optionally with active agents dissolved or dispersed therein, by causing the molten substances, which are made to oscillate by high-frequency vibrations, to flow out from a nozzle with the jet being divided into discrete droplets of defined size, which solidify in free fall after the spherical shape has been formed, wherein the difference between the nozzle outlet temperature of the jet and the temperature of the medium surrounding the drops and the cooling rate of the drops that are formed is set in such a way that the drops attain an ideal spherical configuration before the incipient solidification, and the solidification and consolidation of the spherical particles subsequently take place at a fast rate.
2. The method as claimed in claim 1, wherein the temperature difference between the nozzle outlet temperature of the melt and the surrounding medium is between 10° and 100°C and the cooling rate of the drops that are formed is from 0.5 to $5^{\circ}\text{C}/\text{cm}$.
3. The method as claimed in claims 1 and 2, wherein a gas stream, whose temperature is above room temperature, flows around the jet emerging from the nozzle and the resulting drops.
4. The method as claimed in claims 1 to 3, wherein the temperature gradient of the drop and particle fall path is controlled by heating or cooling the surrounding container wall.
5. The method as claimed in claims 1 to 4, wherein a gas stream is guided perpendicular or parallel to the drop stream that is formed.

6. The method as claimed in claims 1 to 5, wherein an inert gas is used for the medium that is in contact with the melt and surrounds the drops.

7. The method as claimed in claims 1 to 6, wherein
5 frequency ranges of 200 - 400 Hz are set for the production of particles with 1200 μm and larger diameter, and frequencies of from 1800 to 2500 Hz are set in the case of particles with 500 μm and smaller diameters.

10 8. The method as claimed in claims 1 to 7, wherein, when melts having active agents dispersed therein are used, the melt is intensively stirred before entry into the nozzle, the maximum particle size of the dispersed active agent needing to be less than
15 one third of the nozzle diameter.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.